

REC'D 11 JUN 1998

WIPO PCT

PRIORITY DOCUMENT



Bescheinigung

Die Bayer Aktiengesellschaft in Leverkusen/Deutschland hat  
eine Patentanmeldung unter der Bezeichnung

"Analgetika-Kombination"

am 15. April 1997 beim Deutschen Patentamt eingereicht.

Das angeheftete Stück ist eine richtige und genaue Wieder-  
gabe der ursprünglichen Unterlage dieser Patentanmeldung.

Die Anmeldung hat im Deutschen Patentamt vorläufig das Symbol  
A 61 K 31/245 der Internationalen Patentklassifikation erhal-  
ten.

München, den 20. Januar 1998

Der Präsident des Deutschen Patentamts

In Auftrag

Zeichen: 197 15 594.4

Sleck

### Analgetika-Kombination

Die vorliegende Erfindung betrifft oral applizierbare Arzneizubereitungen enthaltend eine fixe Kombination von mindestens einem lokal wirkenden Analgetikum mit  
5 schnellem Wirkungseintritt und mindestens einem systemisch wirkenden Analgetikum mit langanhaltender Wirkung.

Es sind bereits lokal wirkende Analgetika mit schnellem Wirkungseintritt bekannt, die z.B. in Form von Sprays oder Lutschtabletten angewendet werden können. Solche  
10 Lokalanästhetika zeigen ihre Wirkung bereits nach weniger als einer Minute, besitzen aber nur eine kurze Wirkungsdauer, so daß häufig nachmediziert werden muß, was eine Beeinträchtigung der Sicherheit und der „patienten compliance“ bedeutet.

Als besonders interessante lokal wirkende Analgetika seien z.B. die Benzocaine  
15 genannt. Sie hemmen die Reizbildung und -leitung in Nerven durch die Blockierung des Natriumstroms.

Systemisch wirkende Analgetika wie z.B. NSAIDS, insbesondere Acetylsalicylsäure (ASS) stellen eine andere gebräuchliche Möglichkeit zur Schmerzlinderung dar. Mit  
20 diesen Analgetika wird die Empfindlichkeit der Nocizeptoren herabgesetzt und die Schmerzlinderung ist durch die Hemmung der Prostaglandinsynthese zu erklären. Bei den meisten dieser systemisch wirkenden Analgetika wird die maximale Wirksamkeit erst nach ca. 1 - 2 Stunden erreicht.

Aufgabe der vorliegenden Erfindung ist die Befriedigung des seit langem bestehenden Bedürfnisses eine oral applizierbare Zubereitung anzubieten, welche in einfacher und  
25 sicherer Weise eine sofortige analgetische Wirkung mit einer langanhaltenden Wirkung verbindet.

Als lokal wirkende Analgetika (Element A) können alle Wirkstoffe verwendet werden die einen signifikanten Wirkungseintritt in einem Zeitraum von bis zu 10 Minuten, bevorzugt von 4 Minuten, insbesondere von 1 Minute und ganz besonders von 30  
30 Sekunden zeigen.

Die lokal wirkenden Analgetika (Kombinationselement A) werden zweckmäßigerweise in Mengen von 0,5 bis 100 mg, vorzugsweise 1 bis 60 mg und insbesondere 2 bis 30 mg pro einzelner Applikationsform eingesetzt.

- 5 Die erfindungsgemäße Kombination kann ein oder mehrere Lokalanästhetika als Element A enthalten, z.B. 1, 2 oder 3. Von besonderem Interesse sind Kombinationen mit nur einer Verbindung des Elements A.

10 Die Wirkstoffe gemäß Element A sind weitgehend bekannt. Als besonders geeignet seien beispielhaft genannt, esterartige Lokalanästhetika wie Benzocain, Amethocain, Amylocain, Butacain, Butoxycain, Butyl, Aminobenzoat, Chlorprocain, Clormecain, Cyclomethycain, Isobutamben, Meprylcain, Oxybuprocain, Procain, Propipocain, Proxymetacain, Tricain etc. Ebenso seien anilid-artige Lokalanästhetika wie Lidocain, Bupivacain, Butanilicain, Carticain, Cinchocain, Clibucain, Etidocain, Mepivacain, 15 Oxethazain, Prilocain, Ropivacain, Ethyl p-piperidinoacetyl-aminobenzoat, Tolycaïn, Trimecain, Vadocain etc.

Auch sonstige Lokalanästhetika wie z.B. Pramoxin oder ätherische Öle wie Menthol oder Eucalyptus-Öl sind einsetzbar.

20

Die als Element B einsetzbaren systemisch wirkenden Analgetika sind ebenfalls weitgehend bekannt. Vorzugsweise seien nicht steroidale entzündungshemmende Mittel (NSAIDs) genannt wie z.B. Phenylelessigsäure-Derivate wie Aceclofenac, Alclofenac, Bromfenac, Diclofenac, Fenclofenac etc., Arylessigsäure-Derivate wie 25 Acemetacin, Amfenac, Sodium, Bendazac, Glucametacin, Oxametacin etc., Para-Aminophenol-Derivate wie Acetanilid etc., Propionsäure-Derivate wie Alminoprofen, Ibuprofen, Ketoprofen, Flurbiprofen, Naproxen, Oxaprozin, Salicylsäure-Derivate wie Acetylsalicylsäure (ASS), Aluminium-ASS und andere Salze, Diflunisal. Etersalat, Fosfosal, Salol, Salsalat, Salacetamid etc, Pyrazolon-Derivate wie Amidopyrine, 30 Dipyrone etc., Oxicame-Derivate wie Droxicam, Isoxicam, Piroxicam etc., Phenylbutazone-Derivate wie Azapropazone, Bumadizone Calcium, Oxyphenbutazon etc., Pyrano-indolessigsäure-Derivate wie Etodolac etc., Anthranilsäure-Derivate wie

5      Glafenin, Na-Meclofenamat, Mefenamisäure, Morniflumat etc., Indol-Derivate wie Indomethacin etc., Paracetamol und Paracetamol-Derivate und sonstige NSAIDs wie Aniolac, Benzpiperylon, Benzydamin, Hydrochlorid, Na-Butibufen, Chlorthenoxazin, Cinmetacin, Clonixin, Cloracetadol, Difenpiramid, Diproqualon, Etenzamid, Famprofazon, Flupirtin, Maleat, Ibuproxam, Indoprofen, Isamfazon, Meloxicam, Metiazinsäure, Metifenazon, Nifenazon, Niflumsäure, Mimesulid, Pirazoloc, Pranoprofen, Proquazon, Protizinsäure, Ramifenazon etc.

10      Die systemisch wirkenden Analgetika des Elementes B werden erfindungsgemäß eingesetzt in Mengen von 5 bis 1500 mg, vorzugsweise 8 bis 1000 mg, insbesondere 10 bis 800 mg pro Darreichungsform.

15      Als Element A werden vorzugsweise schnell wirkende lokale Analgetika eingesetzt, deren optimale Wirkungsdauer 0,5 bis 120 Minuten, vorzugsweise 2 bis 60 Minuten, insbesondere 5 bis 30 Minuten andauert. Als Element B werden vorzugsweise systemische Analgetika verwendet, deren signifikante Wirkung nach 15 Minuten eintritt und bis zu 24 Stunden dauert, vorzugsweise solche, deren Wirkung nach 20 Minuten eintritt und bis zu 12 Stunden, insbesondere bis zu 8 Stunden dauert.

20      Von besonderem Interesse sind erfindungsgemäße Kombinationen die als Element A ein esterartiges Lokalanästhetikum, insbesondere Benzocain enthalten und als Element B Propionsäure-Derivate oder Salicylsäure-Derivate enthalten, insbesondere ASS.

25      Bevorzugte systemische Analgetika sind solche die eine Wirkungsdauer von mindestens 3 Stunden besitzen.

30      Die erfindungsgemäße Kombination ist besonders geeignet zur Behandlung entzündlicher und/oder schmerzhafter Erkrankungen des Mundrachenraums, insbesondere zur Behandlung von Pharyngitis, Laryngitis, Tonsilitis, Stomatitis, Gingivitis, unterschiedlicher Ätiologie. Die Verabreichung des erfindungsgemäßen Kombinationspräparates erfolgt zweckmäßigerweise oral.

5 Die Kombination kann in üblichen Formulierungen eingesetzt werden, wobei das Lokalanästhetikum zuerst freigesetzt werden soll und das systemisch wirkende Analgetikum gegebenenfalls auch in Depotform vorliegen kann. Als Beispiel solcher Zubereitungen seien genannt: Kernmantel-Tabletten, Lutsch-Dragees, Kaugummi, Hart-Karamel mit flüssigem, halbfestem oder festem Kern. Ihre Herstellung erfolgt nach üblichen Methoden unter Verwendung gängiger Hilfsstoffe.

**Beispiele**

**Beispiel 1**

5 Beispielhaft sei eine Tablette mit folgender Zusammensetzung genannt:

ASS-Kerntablette:

10 500 mg ASS werden mit 30 mg Ascorbinsäure, 75 ml Saccharose, 47 ml mikrokristalline Cellulose, 2 mg Saccharin (550 fach) und 6 ml Orangensaft-Aroma zu einer Tablette vom Gesamtgewicht 660 mg gepreßt. Diese Kerntabletten werden mit einem Benzocain enthaltenden Dragiersirup gleichmäßig dragiert, wobei insgesamt ca. 5 mg Benzocain und 602 mg Dragiersirup aufgetragen werden. Die vorstehende Tablette zeigt bereits 2 Minuten nach Einnahme eine deutliche analgetische Wirkung die über  
15 einen Zeitraum von mehr als 3 Stunden anhält.

**Beispiel 2**

20 In Analogie zu Beispiel 1 wird eine Kerntablette mit 300 mg Naproxen umhüllt mit einem Dragiersirup der 500 mg Lidocain enthält. Diese Kombinationszubereitung zeigt einen Wirkungseintritt nach 2 Minuten und eine Wirkungsdauer von mehr als 6 Stunden.

**Patentansprüche**

1. Oral applizierbare Zubereitung enthaltend eine fixe Kombination von mindestens einem lokal wirkenden Analgetikum mit schnellem Wirkungseintritt (Element A) mit mindestens einem systemisch wirkenden Analgetikum mit langanhaltender Wirkung (Element B).  
5
2. Zubereitung gemäß Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß als Element A ein Wirkstoff eingesetzt wird, der eine optimale Wirkungsdauer von 0,5 bis 120 Minuten zeigt und als Element B ein Wirkstoff eingesetzt wird, mit einer Wirkung von 15 Minuten bis zu 24 Stunden.  
10
3. Zubereitung gemäß Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß die Elemente A und B so ausgewählt werden, daß die fixe Kombination eine Wirkungsdauer von 2 Minuten bis zu 12 Stunden besitzt.  
15
4. Verfahren zur Herstellung einer Zubereitung gemäß Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß man die fixe Kombination eines Wirkstoffes des Elementes A und eines Wirkstoffes des Elementes B gemeinsam mit üblichen Hilfs- und Trägerstoffen und gegebenenfalls weiteren verträglichen Wirkstoffen in eine geeignete Applikationsform überführt.  
20

**Analgetika-Kombination**

**Z u s a m m e n f a s s u n g**

Die vorliegende Erfindung betrifft oral applizierbare Arzneizubereitungen enthaltend eine fixe Kombination von mindestens einem lokal wirkenden Analgetikum mit schnellem Wirkungseintritt und mindestens einem systemisch wirkenden Analgetikum mit langanhaltender Wirkung.